

Aus der Kinderklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung über die
Wachstumshormon-Stimulation
bei Kindern nach Gabe von
Clonidin im Vergleich zu
Arginin und Nacom®**

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Klaus Hahnfeldt
aus Hof in Bayern

Mainz 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Daran

Prof. Dr. H. Lohm

Erster Gutachter

Prof. Dr. A. Scharberg

Zweiter Gutachter

Prof. Dr. B. Mohr

Torino, 1999

Gewidmet in Dankbarkeit meinen Eltern

Prüfungsausschuss

1. Vorsitzender

1. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

2. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

3. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

4. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

5. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

6. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

7. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

8. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

9. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

10. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

11. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

12. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

13. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

14. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

15. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

16. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Leithoff

17. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Schönberger

18. Vorsitzender: Prof. Dr. B. Morsches

Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

Erster Gutachter: Prof. Dr. W. Schönberger

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. B. Morsches

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 1980



Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Die Physiologie des menschlichen Wachstumshormons
 - Der chemische Aufbau
 - Die Regulation der Wachstumshormon-Sekretion
 - Abhängigkeit der Sekretion von verschiedenen Einflüssen
 - Wirkung und Bedeutung des menschlichen Wachstumshormons
3. Bekannte Untersuchungsmethoden der Wachstumshormonsekretion und Diskussion dieser Methoden.
4. Prinzip des Radioimmunassays und der Doppelantikörpermethode
5. Untersuchung der Wachstumshormonsekretion nach Stimulation mit Clonidin
 - Pharmakologische Wirkung des Clonidins am Zentralnervensystem
 - Bekannte Befunde hinsichtlich von Untersuchungen der Wachstumshormonausschüttung nach Clonidin-Injektion
 - Material und Methode unserer Untersuchung
6. Untersuchungsergebnisse
 - Vergleich der Wachstumshormonkonzentrationen nach Stimulierung mit Clonidin, Nacom^R und Arginin
 - Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung bei Clonidin
 - Nebenwirkungen der Clonidin-Belastung
7. Diskussion der Befunde

Mit dem Problem des Minderwuchses bei Kindern werden der niedergelassene Arzt und der Kliniker immer häufiger konfrontiert. Sei es, daß im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ein Wachstumsrückstand bemerkt wird; sei es, daß den Eltern die verminderte Körpergröße ihres Kindes im Vergleich zu Gleichaltrigen auffällt.

Eine Ursache des Minderwuchses ist dabei der Mangel an Wachstumshormon. Die Erkennung dieses Mangels ist besonders wichtig, da bei dieser Minderwuchsform durch Wachstumshormonsubstitution eine Normalisierung des Wachstums erreicht werden kann.

Um einen solchen Hormonmangel zu diagnostizieren, wurden zahlreiche mehr oder weniger komplizierte Tests entwickelt. Auf der Suche nach einem einfachen Stimulationstest stieß man auch auf das Clonidin.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob sich Clonidin zur ambulanten Wachstumshormonstimulation eignet. Dabei wurden die Ergebnisse mit denen nach Arginin und Nacom^H verglichen.

1. Die Physiologie des menschlichen Wachstumshormon

Der chemische Aufbau

Das menschliche Wachstumshormon ist ein einkettiges Polypeptid. Das Molekül besteht aus 190 Aminosäuren mit dem Molekulargewicht 21 500; das Polypeptid hat zwei Disulfidbrücken. Die Aufklärung der Struktur gelang LI und Mitarbeitern 1966 (22), die endgültige Aminosäurefrequenz fand LI 1971 (21).

Das menschliche Wachstumshormon ist artspezifisch; es kann daher im Gegensatz zum Insulin nicht aus tierischem Material gewonnen werden.

Die Regulation der Wachstumshormon-Sekretion

Das menschliche Wachstumshormon wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Der Hypophysenvorderlappen (HVL) ist über eine sogenannte neurovasculäre Kette mit den Neuronen des Hypothalamus verbunden. Die hypothalamischen Neuronen reichen nicht bis an die Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens heran, sondern gewinnen in der Eminentia mediana Anschluß an Kapillargefäße, die zum Portalsystem des HVL gehören und direkt zu den Sinus- und Drüsenzellen ziehen (27). Die Regulierung der Sekretion des HVL-Hormone erfolgt durch sogenannte hypothalamische "releasing factors" bzw. "inhibiting factors". Der Hypothalamus verfügt vermutlich seinerseits über Rezeptoren, die Signale aus der "endokrinen Peripherie" aufnehmen und nach denen der Hypothalamus über "releasing factors" und "inhibiting factors" die Sekretion der Hypophyse steuert (27).

Die Strukturaufklärung und damit auch die Synthese des "releasing factor" für das menschliche Wachstumshormon ist bislang noch nicht gelungen.

Diesen Faktor kann man aber in Zellen nachweisen, die in Neuronen des limbischen Systems, des Nucleus ventromedialis und des Nucleus arcuatus liegen. Die Neurotransmitter, die aus diesen Zellen den

"Growth Hormon Releasing Factor" freisetzen, scheinen im limbischen System Serotonin, im N. arcuatus Dopamin und im N. ventromedialis Noradrenalin zu sein (25).

BLACHARD konnte die adrenerge Regulation der Wachstumshormon-Sekretion nachweisen, indem er zeigte, daß der Hormonanstieg unter Insulinbelastung um 70 % abnimmt, wenn man mit dem Insulin zusammen Substanzen gibt, die selektiv Alpha-Rezeptoren blockieren. Bei der Kombination β -Blocker und Insulin erreicht er einen signifikant höheren Anstieg der Wachstumshormonkonzentration im Serum als unter Insulin alleine (6).

Apomorphin ist eine Substanz, die spezifisch an dopaminergen Rezeptoren wirkt. Der deutliche Wachstumshormonanstieg nach Apomorphin-Gabe weist auf eine dopaminerge neben der adrenergen Kontrolle hin (19).

Mittels 5-Hydroxytryptophan, einem Ausgangsprodukt für Serotonin, konnte die Arbeitsgruppe von BROWN (8) bei Affen einen deutlichen Wachstumshormonanstieg erzielen. Das läßt vermuten, daß auch serotonerge Reize eine Rolle bei der Regulation des Wachstumshormons spielen.

Der Arbeitsgruppe von GUILLEMIN gelang es, ein Polypeptid zu isolieren und zu synthetisieren, das er "Somatostatin" nannte (7). Von diesem ist bislang bekannt, daß es anatomisch der Eminentia mediana zuzuordnen ist und die Wachstumshormonsekretion meßbar hemmt. Vermutlich handelt es sich dabei um den physiologischen "Growth hormone inhibiting factor".

Die "releasing" und "inhibiting" Faktoren, deren Ausschüttung von verschiedenen Reizen aus der Peripherie und von höheren Zentren des Zentralnervensystems induziert wird, gelangen durch Neurosekretion entlang der Nervenfasern zur Eminentia mediana, wo sie in das Pfortadersystem des Hypophysenvorderlappens abgegeben werden, das die Drüsenzellen versorgt. Als Zwischenglied zwischen dem "releasing factor" und dem Wachstumshormon kommt dem Adenosin-3, 5-monophosphat-(C-AMP) System der Zellwand der Drüsenzelle eine wichtige Bedeutung zu (35).

Die Übertragung von endokrinen Reizen aus dem Zwischenzellraum in das Innere der Zelle mittels Cyklo-AMP ist ein im Körper weit verbreitetes System. Dabei aktiviert der "releasing factor" an einem für ihn streng spezifischen Rezeptor das Enzym Adenylcyclase, welches die Synthese von C-AMP aus ATP katalysiert. Das Cyklo-AMP regt als "second messenger" die Zelle zur Hormonbildung an, die Permeabilität der Zellwand nimmt zu; und Wachstumshormon wird in das Blut abgegeben.

Die menschliche Hypophyse enthält etwa 3 bis 6 mg Wachstumshormon. Pro Tag werden jedoch nur etwa 350 µg neu gebildet und ausgeschüttet. Der basale Plasmaspiegel beim Erwachsenen liegt zwischen 0,5 und 5 ng/ml.

Abhängigkeit der Sekretion von verschiedenen Einflüssen

Der Wachstumshormonspiegel im Blut unterliegt starken Schwankungen, die durch eine Vielzahl von Reizen verursacht werden. Ein eigener Tagesrhythmus läßt sich bei der Wachstumshormonausschüttung nicht nachweisen; ein abendliches Maximum des Blutspiegels fällt mit dem Beginn des Tiefschlafs zusammen (29, 38).

Im wesentlichen sind es vier Faktoren, die den Wachstumshormonspiegel deutlich beeinflussen:

1. Erhöhte Aminosäurenkonzentration im Blut.
Orale Eiweißzufuhr (wie z.B. beim Bowriltest) oder intravenöse Injektion von Aminosäuren (besonders Arginin) führt zu einem deutlichen Anstieg des Hormonspiegels im Blut (5, 24, 30).
2. Abnahme der Glukosekonzentration im Blut.
KUTH zeigte 1963, daß Insulin-induzierte Hypoglykämie eine kräftige Stimulation für die Wachstumshormonsekretion darstellt. Nicht nur ausgeprägte Hypoglykämien, sondern schon ein geringerer Blutzuckerabfall durch Fasten oder durch körperliche Arbeit führt zu einer Erhöhung des Hormonspiegels (31).
3. Stress.
Stresseinwirkungen verschiedener Ursachen auf den Organismus erhöhen die Wachstumshormonausschüttung. Dies wurde während

größerer chirurgischer Eingriffe, z.B. Laparotomien, nachgewiesen. Dabei stieg der Wachstumshormonspiegel gleichzeitig mit dem Cortisolspiegel an (11, 40). Stressinduzierter Wachstumshormonanstieg wurde auch nach Zufuhr bakterieller Endotoxine registriert (13).

4. Schlaf und Narkose.

QUABBE und Mitarbeiter fanden, wie bereits oben erwähnt, einen Zusammenhang zwischen Schlafbeginn und erhöhter Wachstumshormonausschüttung (29). Einen ähnlichen Effekt fand man bei langer Narkosedauer (41), wo kurz nach Narkoseeinleitung der Hormonspiegel anstieg, während der Cortisolspiegel konstant blieb, so daß eine Stresseinwirkung als Auslöser ausscheidet.

Diese vier Faktoren können eine wachstumshormonstimulierende Wirkung nur bei intakter Hypothalamus-Hypophysenachse ausüben. Bei durchtrenntem Hypophysenstiel erfolgt auf den Ausschüttungsreiz keine Antwort in Form einer Erhöhung der Hormonkonzentration im Blut (1). Das bedeutet, daß die Ausschüttung nur über "releasing"-Faktoren zustande kommen kann. Es ist aber bislang noch wenig darüber bekannt, wie die obengenannten Reize über Neurotransmitter zu einer Freisetzung der "releasing"-Faktoren führen.

Wirkung und Bedeutung des menschlichen Wachstumshormons

Die Wirkung des Wachstumshormons liegt, wie der Name sagt, in einer Stimulierung des Wachstums. Es wirkt dabei protein-anabol, das heißt Aminosäuren werden beschleunigt in die Zelle aufgenommen und die Proteinsynthese nimmt zu, was man durch eine erhöhte Syntheserate von m-RNA nachweisen kann. Aus dieser erhöhten Eiweißsynthese unter Wachstumshormoneinfluß resultiert auch die positive Stickstoffbilanz, das heißt die Stickstoffausscheidung nimmt bei gleichbleibender Zufuhr ab. Das macht man sich beim Stickstoff-Retentionstest zunutze. Dabei bestimmt man zunächst bei normaler Ernährung die Stickstoffausscheidung im Harn. Dann injiziert man humanes Wachstumshormon und bestimmt wieder den Harnstickstoff. Bei Wachstumshormonmangel wird durch das injizierte Hormon eine deutliche Stickstoffretention hervorgerufen, bei normaler Hormonproduktion ändert sich

die Ausscheidung nicht. Am Säulenknorpel der Epiphysenfugen führt Wachstumshormon über die verstärkte DNA-Synthese zu einer vermehrten Zellteilung und einer erhöhten Produktion von extrazellulären Substanzen wie Kollagen und Chondroitinsulfat. Wachstumshormon wirkt am Knorpel jedoch nicht direkt, sondern über einen "Somatomedin" genannten "sulfation factor". Das beweisen die Patienten mit dem sogenannten Laron-Syndrom. Sie haben alle klinischen Zeichen des hypophysären Minderwuchses, jedoch normale bis erhöhte Wachstumshormonspiegel im Serum. Bei ihnen fehlt das normalerweise in der Leber gebildete Somatomedin (28).

Im Kohlehydratstoffwechsel wirkt Wachstumshormon antagonistisch zum Insulin. Die Glukoseutilisation wird gehemmt, und die Glukoneogenese gefördert. Im Stoffwechsel der Fette bewirkt das Wachstumshormon eine Erhöhung der freien Fettsäuren durch seine schwache lipolytische Wirkung und die Verhinderung des Einbaus der freien Fettsäuren in Lipide. Die freien Fettsäuren werden stattdessen zur Energiegewinnung für die Proteinsynthese benötigt (10).

Diese Wirkungen sind für ein normales Wachstum des Menschen unerlässlich. Fehlt das Wachstumshormon ganz, oder wird es nicht in ausreichender Menge produziert, so führt dies zum hypophysären Zwergwuchs. Dabei sind die Kinder bei Geburt noch normal groß, bleiben aber nach dem ersten Lebensjahr immer deutlicher im Wachstum zurück. Das Skelettalter ist in der Regel genauso stark retardiert wie das Längenwachstum, der Epiphysenfugenschluß ist stark verzögert. Die Patienten wachsen oft noch bis zum 30. Lebensjahr, erreichen aber nur eine Körpergröße von 100 bis 140 cm (28).

Im Erwachsenenalter spielt ein Ausfall der Wachstumshormonsekretion keine große Rolle mehr, da klinische Symptome kaum auftreten. Dennoch ist die Wachstumshormon-Diagnostik beim Erwachsenen sinnvoll. Die Bestimmung der Wachstumshormon-Ausschüttung ist neben den Untersuchungen der anderen Hypothalamus-Hypophysenhormone bei der Tumordiagnostik im Hypophysär-Diencephalen-System bedeutsam.

2. Bekannte Untersuchungsmethoden der Wachstumshormonsekretion und Diskussion dieser Methoden

Beschreibung der einzelnen Testmethoden

Da es noch nicht gelungen ist, die exakte Struktur des "releasing" Faktors für das Wachstumshormon aufzuklären und zu synthetisieren, muß man bisher noch auf Provokationstests zurückgreifen, um eine Aussage über die Wachstumshormonsekretion zu gewinnen.

Der Insulintoleranztest (ITT) gehört zu den gebräuchlichsten Provokationsmethoden. Dabei macht man sich die Hypoglykämie als Ausschüttungsreiz für Wachstumshormon zunutze. Der Test wird nach KULTMANN et al. folgendermaßen durchgeführt (20): Über eine in einer Armvene liegende Kanüle werden 15 Minuten vor und unmittelbar vor der Insulingabe Basisblutproben entnommen. Dann wird beim Erwachsenen Altinsulin in der Dosierung 0,1 - 0,15 I.E./kg Körpergewicht injiziert. Bei Kindern empfiehlt es sich, den Test zuerst nur mit 0,05 I.E./kg Körpergewicht durchzuführen, um eine Gefährdung durch die Hypoglykämie zu vermeiden. Führt die Dosis nicht zu einem genügenden Blutzuckerabfall, kann man mit der Dosis 0,1 I.E./kg Körpergewicht nachtesten.

Erreicht werden soll ein Abfall des Serumglukosespiegels um ungefähr 50 %. Nach 30, 45, 60 und 90 Minuten werden Blutproben entnommen und darin das Wachstumshormon bestimmt.

Beim Arginin-Belastungstest werden dem Patienten nach Entnahme von Blut zur Nullwertbestimmung 5 ml/kg Körpergewicht einer 10 %igen Argininlösung innerhalb von 30 Minuten infundiert. Blutentnahmen zur Wachstumshormonbestimmung erfolgen dann nach 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Beginn der Infusion.

Beim Glukagon-Belastungstest werden dem Patienten 0,05 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1 mg Glukagon subkutan oder intramuskulär injiziert. 60 - 180 Minuten später kommt es bei Normalpersonen zu einem Wachstumshormonanstieg im Blut (36).

Die Wirkungsweise des Glukagontests ist bislang umstritten. Es wurde vermutet, daß der Blutzuckerabfall nach der durch Glukagon kurzfristig erzeugten Hyperglykämie den auslösenden Reiz darstellt (16).

Andere Autoren lehnen diese Vorstellung jedoch ab und führen den Hormonanstieg auf eine releasing-hormonähnliche Wirkung des Glukagons zurück (3).

Der muskuläre Belastungstest ist wohl der einfachste Test zur Wachstumshormonbestimmung. So fand STAHNKE (36) bei einem Kollektiv minderwüchsiger Kinder nach 20 Minuten Treppensteigen bei 61 % einen signifikanten Hormonanstieg. Andere Autoren wie SCHULZBERG (32) erreichten bei 87,8 % der Patienten, KEENAN (17) sogar bei 92 % einen ausreichenden Anstieg des Wachstumshormons im Serum.

1970 fanden BUDD et al. bei Patienten mit Morbus Parkinson, die mit l-Dopa behandelt wurden, erhöhte Wachstumshormonwerte (9). Daraufhin wurde versucht, l-Dopa als Testsubstanz für die Wachstumshormonsekretion einzusetzen. Der Wert der Substanz blieb jedoch umstritten; manche Autoren erzielten recht gute Ergebnisse damit (geringe Versagerquote, hohe Hormonspiegel) (39), andere Autoren lehnen dagegen l-Dopa ab, da die Versagerquote in ihrem Kollektiv bis zu 40 % betrug (12).

SCHULZBERGER und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung von Nacom^R (1), einem Kombinationspräparat aus 250 mg Levodopa und 25 mg l-Carbidopa, auf die Wachstumshormonsekretion. Bei l-Carbidopa handelt es sich um einen Decarboxylasehemmer, der im Gegensatz zu Levodopa die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet. l-Carbidopa hemmt somit die extracerebrale Decarboxylierung von Levodopa, wodurch eine größere Menge für den Transport ins Gehirn und zur Umwandlung in Dopamin zur Verfügung steht (34).

Bei ihrer Untersuchung von 12 Probanden stiegen bei allen die Wachstumshormonwerte deutlich an, der Mittelwert der höchsten Hormonkonzentration lag bei $19,6 \pm 2,5$ ng/ml Serum. In einem größeren Kollektiv von 45 minderwüchsigen Probanden stiegen die Hormonwerte bei 41 über 5 ng/ml, bzw. bei 38 über 6 ng/ml an, was einen Wachstumshormonausfall ausschließt (33). Für die Screeninguntersuchung empfehlen die Verfasser Blutentnahmen 45 und 90 Minuten nach Einnahme einer Tablette Nacom^R.

(1) Herst. Sharp und Dohme GmbH München

Als weiterer Test, der aber nur für stationäre Patienten in Frage kommt, muß die Wachstumshormon-Bestimmung während des Schlafes genannt werden. STAHNKE entnahm bei 17 normalwüchsigen Kindern 60 - 80 Minuten nach dem Einschlafen eine Blutprobe und fand bei 14 Kindern einen signifikanten Anstieg mit dem mittleren Maximum von $9,39 + 1,21$ ng/ml (36). Andere Autoren fanden bei Patienten im Tiefschlaf noch höhere Wachstumshormonspiegel, so zum Beispiel LUCKE $14,7 + 1,2$ ng/ml (23).

Diskussion dieser Testmethoden

Als klassische Methode der Wachstumshormonstimulation gelten nur der Insulintoleranztest und der Arginintest (36). Beide erfordern jedoch einen großen Zeitaufwand durch zahlreiche Blutentnahmen. Außerdem ist die Insulinbelastung durch die Hypoglykämie nicht ungefährlich (bei Kindern besteht besonders die Gefahr hypoglykämischer Krämpfe). Deshalb lassen sich diese Tests praktisch nur unter stationären Bedingungen durchführen. Als Untersuchungsmethoden für die endokrinologische Sprechstunde kommen sie dagegen nicht in Betracht. Auch der Glukagontest ist ambulant nur schwer durchzuführen, da das zeitliche Auftreten der maximalen Hormonsekretion starken Schwankungen unterliegt und daher ebenfalls zahlreiche Blutentnahmen erfordert (3).

Der muskuläre Belastungstest gilt mit Recht als schnelle und gefahrlose Methode der Wachstumshormonstimulation, die sich als Screeningmethode eignet. Er setzt jedoch voraus, daß sich der Patient beim Treppensteigen oder auf dem Fahrradergometer kooperativ verhält.

Der Nacom-Test weist die bei den anderen Methoden genannten Nachteile nicht auf. Da nur 3 Blutentnahmen erforderlich sind (0-Wert, 45 Minuten, 90 Minuten) läßt er sich bei ambulanten Patienten durchführen; seine Versagerquote ist relativ niedrig. Als einzige Nebenwirkung wurde bei einem Teil der Patienten Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

Die an sich sehr elegante Methode, die Wachstumshormonausschüttung im Schlaf zu messen, ist dagegen nur bei stationären Patienten möglich.

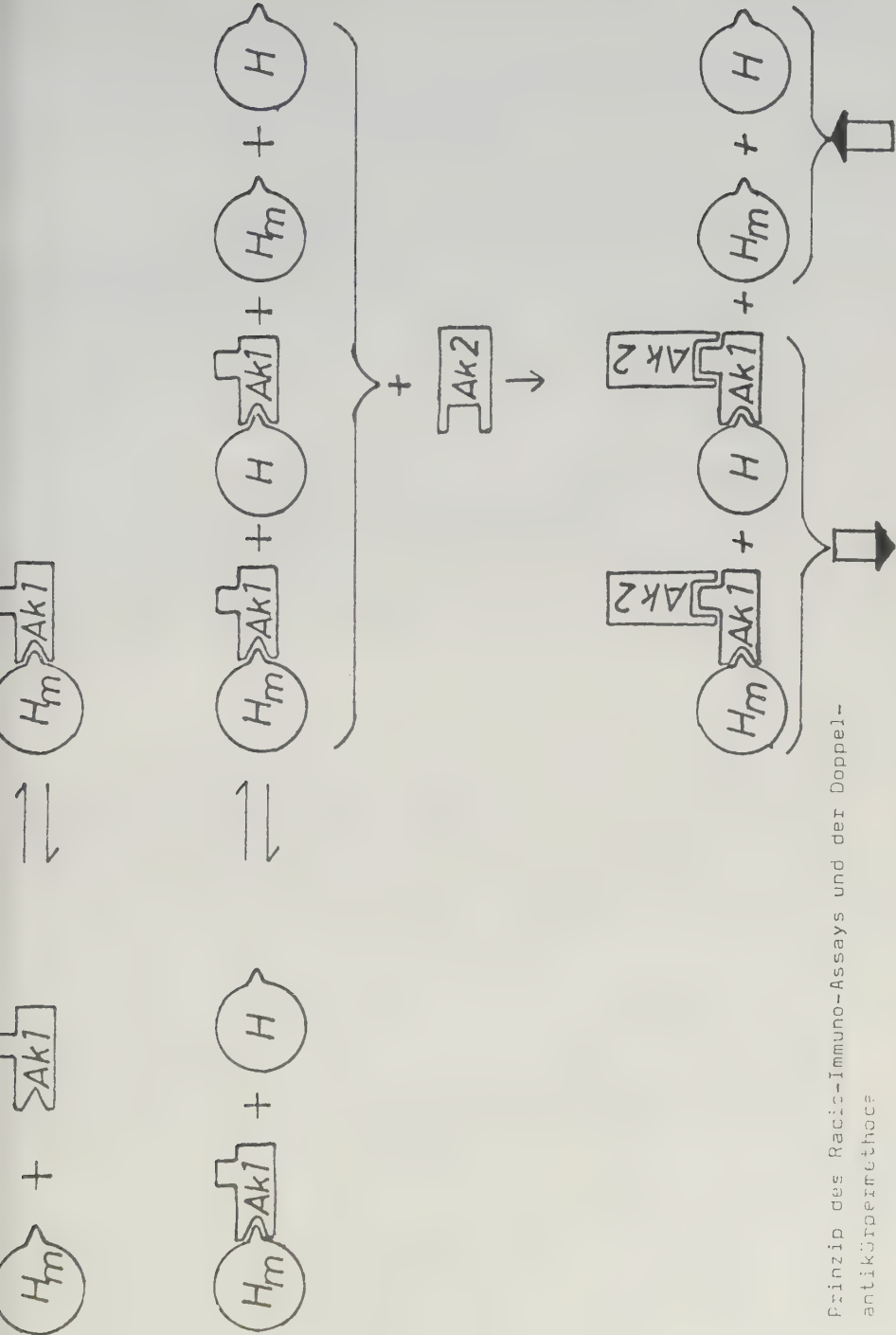


Abb. 1 : Prinzip des Raxis-Immuno-Assays und der Doppel-antikörpermethode

3. Prinzip des Radioimmunoassays und der Doppelantikörpermethode

Die Bestimmung des menschlichen Wachstumshormon läßt sich inzwischen mit einem Radioimmunoassay problemlos durchführen. Die Methode des Radioimmunoassays beruht auf den Untersuchungen von YALOW und BERSOW 1960 (42). Grundlage ist die Konkurrenz eines mengenmäßig konstanten, radioaktiv markierten Hormons (eines sogenannten Tracers) und des zu bestimmenden, nicht markierten Hormons um die Bindungsstellen an hormonspezifischen Antikörpern.

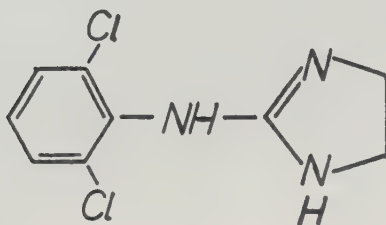
Wenn man zu einer gesättigten Bindung von markiertem Hormon mit seinem Antikörper unmarkiertes Hormon dazugibt, wird der Tracer um so mehr aus seiner Bindung gedrängt, je mehr unmarkiertes Hormon hinzukommt. Das System gehorcht somit dem Massen-Wirkungs-Gesetz. Die Menge des verdrängten Tracers, und damit seine Radioaktivität, ist ein Maß für die angebotene Menge an nicht markiertem Hormon.

Gibt man genau bekannte Mengen unmarkierten Hormons zu der Tracer-Antikörper-Bindung, kann man aus den bekannten Hormonmengen und den gemessenen Radioaktivitäten eine Eichkurve des Systems erstellen. Das Problem stellt dabei die Trennung von "gebundener Radioaktivität" (das heißt gebundenem Tracer) und "freier Radioaktivität" dar. Diese Trennung gelingt sehr elegant mit der sogenannten Doppelantikörpermethode (15). Dabei wird das antikörpergebundene Hormon mittels eines spezifisch gegen den ersten Antikörper gerichteten zweiten Antikörpers ausgefällt. Das ungebundene Hormon bleibt im Überstand und die Radioaktivität des freien Tracers kann bestimmt werden. (Siehe Abb. 1). Nach Erstellen der Eichkurve setzt man die zu untersuchende Hormonmenge dem System zu, mißt die "freie Radioaktivität" im Überstand und ermittelt aus der Eichkurve die gesuchte Menge.

4. Untersuchung der Wachstumshormonkonzentration nach Stimulation mit Clonidin

Pharmakologische Wirkung des Clonidins am Zentralnervensystem

Clonidin (Catapresan^R (1)) ist ein Imidazolin-Derivat, das vor allem als Antihypertensivum angewandt wird.



2- (2,6- Dichlorphenylamino) -2- imidazolin
= Clonidin

Clonidin wirkt zentral und peripher α -mimetisch. Die zentrale, die α -Rezeptoren erregende Wirkung überwiegt jedoch (18). Dabei steigert Clonidin die Empfindlichkeit des zentralen Teils des Barorezeptorenreflexes, so daß bereits mäßig starke Reize vom Carotissinus zu einer starken Verminderung der Aktivität des Sympathikus führen (14). Daraus resultiert die Herabsetzung des Blutdruckes sowie die Verminderung des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz. Auch andere Phänomene, die durch zentrale α -adrenerge Stimulation hervorgerufen werden, kann man mit Clonidin erzeugen. So wirkt Clonidin auf die Thermoregulation und das Freßverhalten von Ratten stärker ein als Noradrenalin, das den physiologischen Neurotransmitter darstellt (37). ANDEN et al. konnten nachweisen, daß Clonidin selektiv nur an den Noradrenalin-Rezeptoren angreift, nicht jedoch an dopaminergen oder serotonergen Rezeptoren (2).

(1) Boehringer Ingelheim

Bekannte Befunde hinsichtlich von Untersuchungen der Wachstumshormonausschüttung nach Clonidin-Injektionen

Bei Untersuchungen der Frage, welche Neurotransmitter die Sekretion des Wachstumshormon regulieren, testeten BROWN et al. (8) 1973 auch Clonidin als spezifischen Agonisten der Noradrenalin-Rezeptoren. Rhesusaffen injizierte man eine hohe Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht und erreichte damit einen prompten Anstieg des Wachstumshormons ohne parallelen Cortisol-Anstieg. Dies bedeutet, daß der Hormonanstieg keine Antwort auf den Versuchsstress der Tiere darstellt. LAL und Mitarbeiter untersuchten 1975 die Wirkung von Clonidin auf die Wachstumshormonsekretion beim Menschen. Bei jeweils zwei Versuchen injizierten sie 6 Personen 0,15 mg Clonidin intravenös. Dabei kam es lediglich während 8 der 12 Belastungen zu einem Wachstumshormonanstieg. Der Mittelwert der höchsten Konzentration lag bei 9,11 ($\pm$ 2,22) ng/ml Serum. Auch bei ihnen erfolgte der Wachstumshormonanstieg ohne Anstieg des Serumcortisols.

Material und Methode unserer Untersuchung

Auf Grund der obengenannten Ergebnisse der Untersuchungen von BROWN und LAL erschien es uns sinnvoll, Clonidin auf seine Eignung als Testsubstanz in der Wachstumshormondiagnostik bei minderwüchsigen Kindern zu untersuchen.

Zur Ermittlung möglicher Nebenwirkungen führten wir zuerst einen Selbstversuch mit der für die späteren Untersuchungen vorgesehenen Clonidin-Dosierung von 2 µg/kg Körpergewicht durch. Erst dann testeten wir 16 Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren, die auf Grund ihres somatischen Befundes keinen Anhalt für einen Wachstumshormonmangel boten mit Clonidin, Nacom und Arginin (siehe Tab. I). Zusätzlich wurde bei drei erwachsenen Probanden versucht, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu ermitteln.

Beim Clonidin-Test erhielten die Kinder morgens um 8.00 Uhr nach zwölfstündigem Fasten und Legen eines Butterfly-Besteckes das Präparat Catapresan^H in der Dosierung von 2 µg/kg Körpergewicht. Die Substanz wurde im Verhältnis 1:10 mit physiologischer Kochsalzlösung

verdünnt und innerhalb von 3 Minuten injiziert. Die Blutentnahmen erfolgten direkt vor, sowie 30, 45, 60 und 90 Minuten nach Injektion. Vor Versuchsbeginn wurden die Blutdruckwerte und die Pulsfrequenz nach Anpassung an die jeweilige Körperlage gemessen, während des Versuches erfolgten weitere Messungen dieser Parameter in viertelstündigen Abständen.

Beim Nacomtest erhielten die Kinder (ebenfalls morgens nüchtern) 250 mg Levodopa und 25 mg Carbidopa in Form einer Tablette Nacom^R. Die Blutproben wurden vor sowie 20, 40, 60, 90 und 120 Minuten nach Einnahme der Tablette entnommen.

Beim Arginintest wurde den Patienten 5 ml/kg Körpergewicht einer 10 %igen Argininlösung innerhalb von 30 Minuten infundiert. Die Entnahmen erfolgten wieder vor sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Infusionsbeginn.

Während des gesamten Versuchsablaufs wurden die Patienten genau überwacht. Zwischen den Blutentnahmen wurde bei allen Belastungen das Butterfly-System durch eine langsam laufende Infusion von Ringerlösung offengehalten. Die Blutproben wurden nach Entnahme zentrifugiert und bis zur Bestimmung des Wachstumshormonspiegels bei -20° C aufbewahrt. Die Bestimmung erfolgte mit dem Radioimmunoassay der Firma CEA-IRE-Sorin nach der Doppelantikörpermethode. Die Messungen wurden an sechs verschiedenen Tagen durchgeführt. An jedem Untersuchungstag wurde für das RIA-System eine neue Eichkurve erstellt. Die Schar der Eichkurven deckt sich nahezu (siehe Abb. 2). Bei den Bestimmungen wurden die zu untersuchenden Seren im Verhältnis 1 : 3 verdünnt; die gemessenen Konzentrationen dann mit 4 multipliziert. Da die Steigung der Eichkurvenschar bis zur Konzentration 5 ng/ml hinreichend steil genug war, waren die Konzentrationen der Testseren bis 20 ng/ml ausreichend genau zu bestimmen.

Zur Sicherung der Richtigkeit der Bestimmungen wurden Kontroll-Seren von Lederle (L I, L II) sowie Byk-Mallinckrodt (BM I und BM II) mit-untersucht, und zwar jedes Kontrollserum dreimal an jedem Meßtag. Die errechneten Mittelwerte der Konzentrationen der Kontrollseren sowie die Inter-Assay-Variationskoeffizienten der Seren zeigt Tab. I.

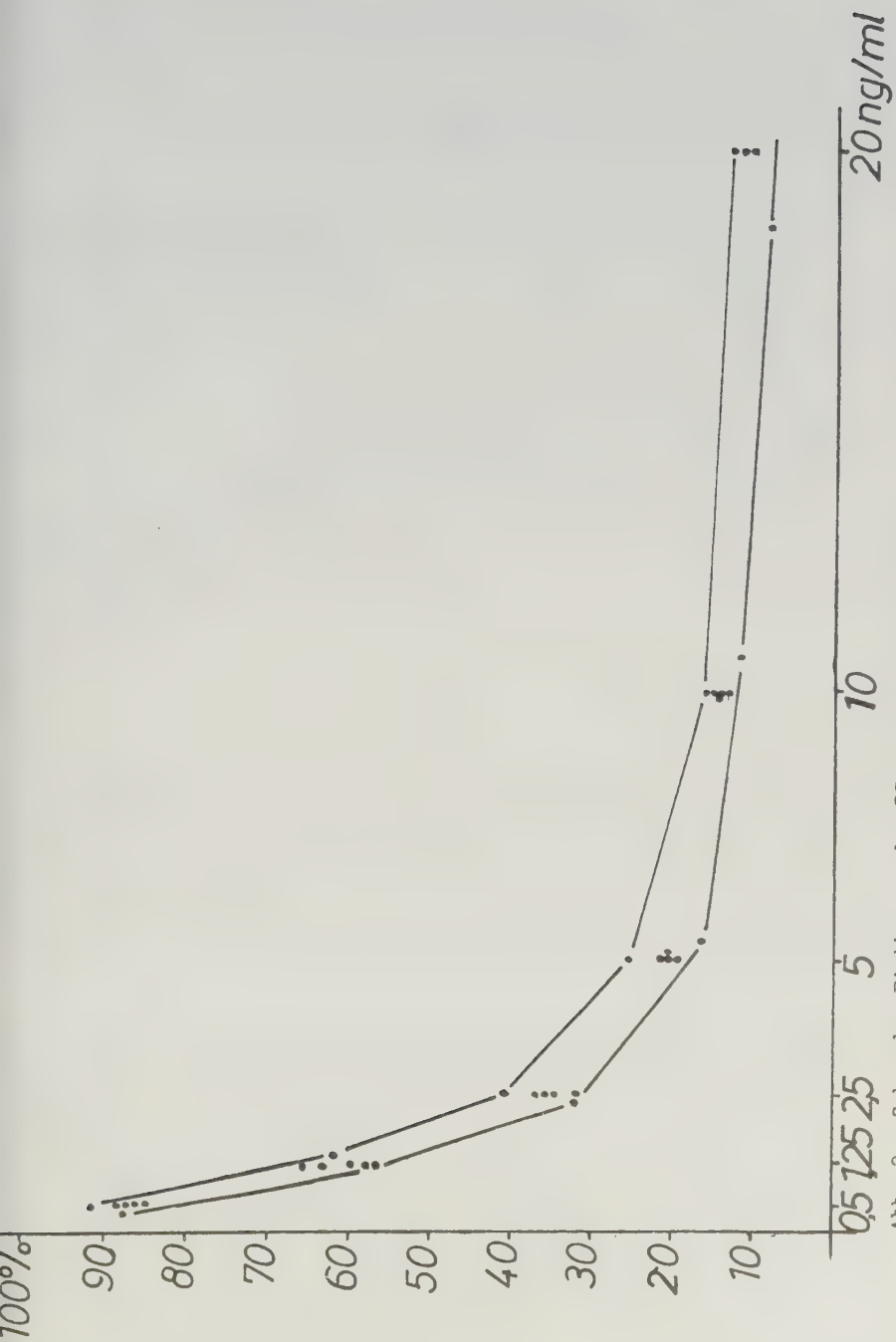


Abb. 2 : Schar der Eichkurven der RIA an den verschiedenen

Bestimmungstagen zur Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration

5. Untersuchungsergebnisse

Vergleich der Wachstumshormonkonzentrationen nach Stimulierung mit Clonidin, Nacom^R und Arginin

12 der 14 Probanden (11 Kinder + 3 Erwachsene), die wir mit Clonidin (Dosierung: 2 µg/kg Körpergewicht) testeten, zeigten einen Anstieg auf mehr als 5 ng Wachstumshormon pro Milliliter (Tab. Ia, Ib). Die höchste Hormonkonzentration wurde bei den meisten Probanden nach 30 Minuten registriert, bei anderen nach 45 Minuten oder später (Abb. 1). Der Mittelwert der höchsten Wachstumshormonkonzentration lag bei 11,98 ng/ml, die Standardabweichung des Mittelwertes betrug 2,05 ng/ml. Die Stimulation der Wachstumshormonsekretion durch Gabe von Nacom^R, die in der Regel einen Tag nach der Clonidin-Belastung durchgeführt wurde, zeigte bei 13 der 15 Probanden einen Anstieg der Wachstumshormonkonzentration auf über 5 ng/ml. Das stimmt mit den Ergebnissen von SCHÖNBERGER und Mitarbeitern überein, die eine ähnliche Versagerquote hatten (33).

Den Maximalwert erreichten die Patienten hier nach 90 Minuten, die mittlere Maximalkonzentration lag bei $13,83 \pm 2,22$ ng/ml (siehe Tab. 1 und Abb. 1 und 2). Als einzige Nebenwirkung kam es bei einem Teil der Probanden zu einmaligem Erbrechen im Laufe des Versuchstages. Im Vergleich zu den beiden ersten Testmethoden fiel das Ergebnis der Arginin-Belastung schlechter aus; 3 der 15 Probanden zeigten einen unzureichenden Wachstumshormonanstieg (auf weniger als 5 ng Wachstumshormon/ml). Die mittlere Maximalkonzentration betrug nur $9,5 \pm 1,64$ ng/ml. Das Maximum wurde meist nach 30 Minuten erreicht (Tab. I, Abb. 1 und 2). Bei diesen Versuchen traten jedoch keinerlei Nebenwirkungen auf.

Vergleicht man die drei Untersuchungsmethoden, so ist festzustellen, daß Nacom^R mit $13,83 \pm 2,22$ ng/ml einen höheren Maximalwert erreicht als Clonidin mit $11,98 \pm 2,05$ ng/ml. Dabei wird mit Clonidin die maximale Hormonkonzentration früher erreicht als bei Nacom^R. Unsere Ergebnisse der Argininbelastungen stehen im Widerspruch zu denen anderer Autoren, die durchweg höhere Werte ermitteln, zum Beispiel LUCKE (23) oder v. WEIDNER (40). Diese Diskrepanz dürfte auf der Verwendung unterschiedlicher RIA-Kits zur Wachstumshormonbestimmung beruhen. Die Beobachtung, daß die Basiswerte (0-Werte) derselben Kinder

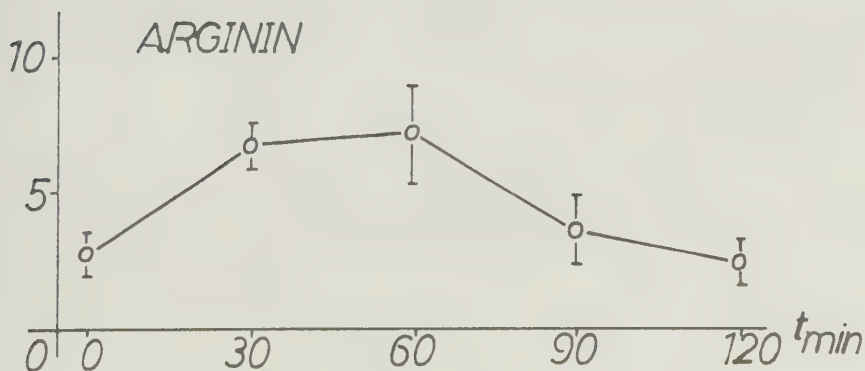
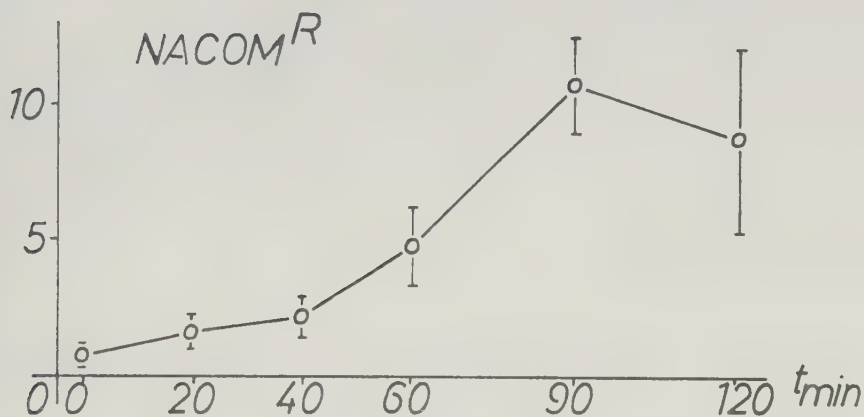
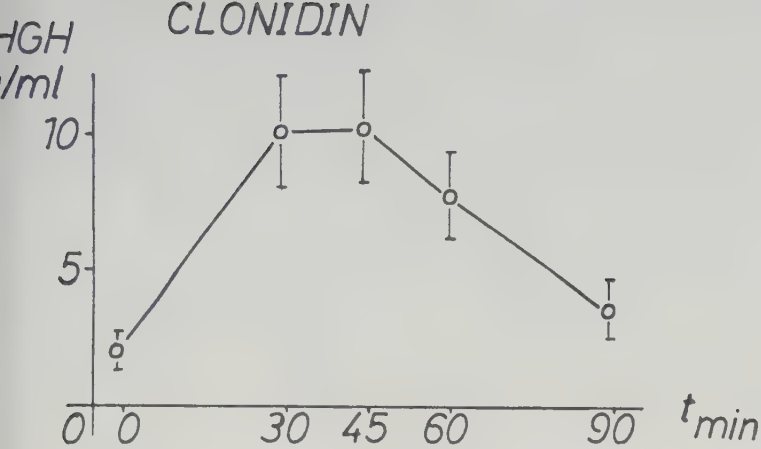


Abb. 2 : Mittelwerte und Standardabweichungen der
Mittelwerte der Wachstumshormonkonzentration
im Serum nach Gabe von Clonidin, Nacom^R u. Arginin.

C_{HGH}
ng/ml

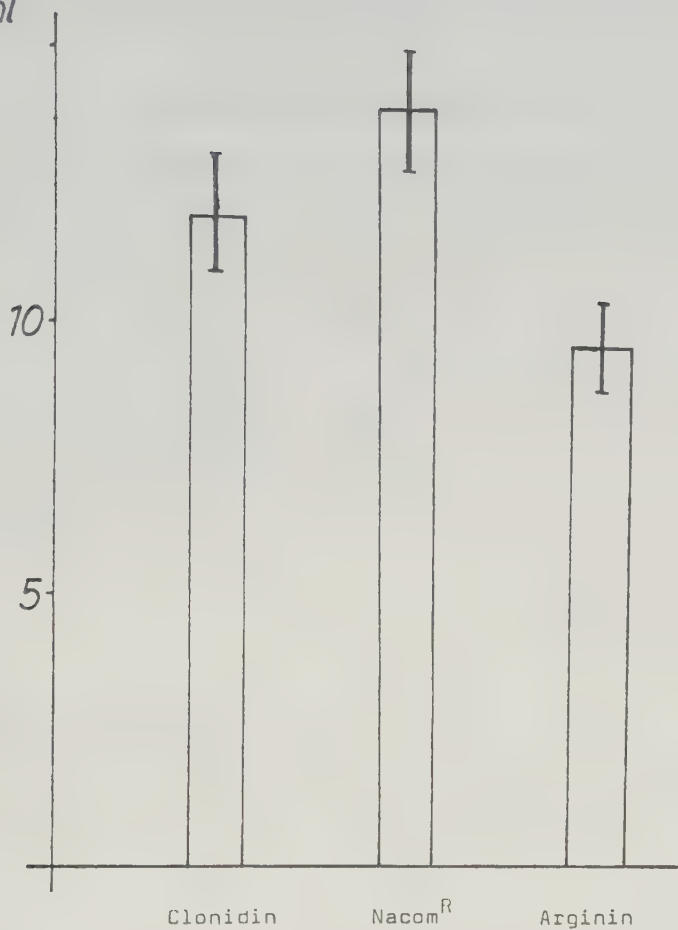


Abb. 3 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte der Maximalen Wachstumshormonkonzentration nach Gabe von Clonidin, Nacom^R bzw. Arginin

an verschiedenen Tagen sehr unterschiedlich ausfielen, ist durch die großen Tagesschwankungen der Wachstumshormonausschüttung erklärbar.

Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Clonidin

Zusätzlich untersuchten wir dann die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Clonidin bei Erwachsenen. Drei Probanden wurden nacheinander mit den Clonidindosen 1 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht, 2 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und 3 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht stimuliert. Dabei wurde bei den gewählten Dosen keine Dosisabhängigkeit gefunden.

Proband K.H. zeigte bei allen drei Dosen einen klaren Anstieg der Wachstumshormonkonzentration; H.R. reagierte mit Dosis 1 besser als mit Dosis 2; nur Proband W. N. zeigte eine direkte dosis-abhängige Hormonausschüttung (siehe Tab. III, Abb. 3).

Diese Werte lassen keine Aussage darüber zu, welche Clonidin-Dosis ohne größere Nebenwirkungen den eindeutigsten Anstieg der Wachstumshormonkonzentration erwarten läßt. Wir sind jedoch der Ansicht, daß die Dosis 2 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht durchaus zweckmäßig ist, da sie bei geringen Nebenwirkungen eine befriedigende Wachstumshormonstimulation bewirkt.

Nebenwirkung der Clonidin-Belastung

Die auffälligste Nebenwirkung des Clonidins war der Blutdruckabfall. Aus der Literatur ist bekannt, daß Clonidin bei Normotonikern einen weitaus geringeren Blutdruckabfall bewirkt, als bei Hypertonikern (4, 26). Bei unserer Untersuchung fiel der systolische Blutdruck der Patienten um 10 bis 25 mm Hg ab. Die Blutdruckwerte sanken bereits kurz nach der Injektion ab, erreichten 30 bis 45 Minuten nach Injektionsbeginn ihr Minimum, um dann wieder langsam anzusteigen, ohne jedoch bis zum Versuchsende ihr Ausgangsniveau wieder erreicht zu haben (siehe Abb. 4).

Durch die zentral sedierende Wirkung (26) von Clonidin ist es erklärlich, daß diejenigen Probanden, die nicht gestört wurden, binnen 10 bis 15 Minuten nach Injektionsbeginn einschliefen. Sie waren jedoch durch Ansprechen und durch die Manipulation bei den Blutentnahmen

CHGH
ng/ml

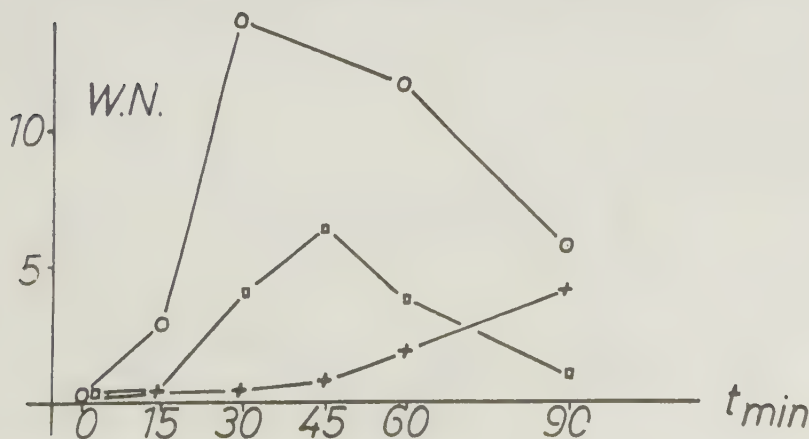
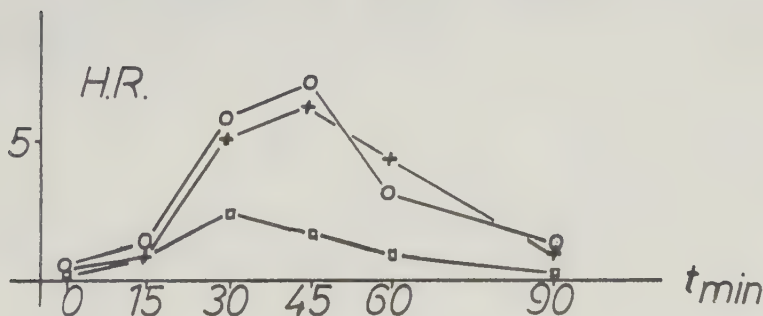
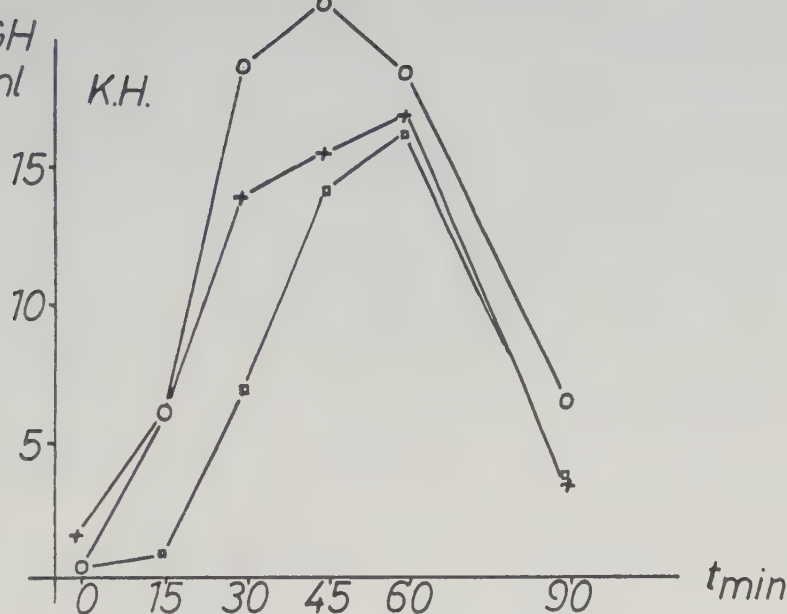


Abb. 4 : Wachstumshormonkonzentrationen nach Gabe von Clonidin; + = 1 µg/kg □ = 2 µg/kg ○ = 3 µg/kg

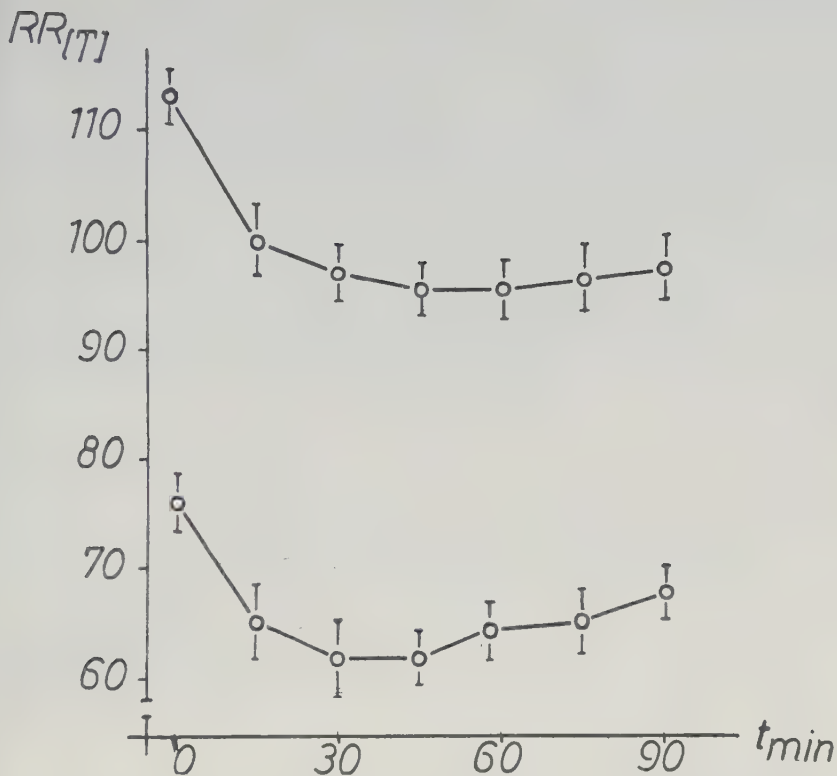


Abb. 5 : Verhalten der Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in Abhängigkeit von der Zeit nach Gabe von 2 $\mu g/kg$ KG Clonidin

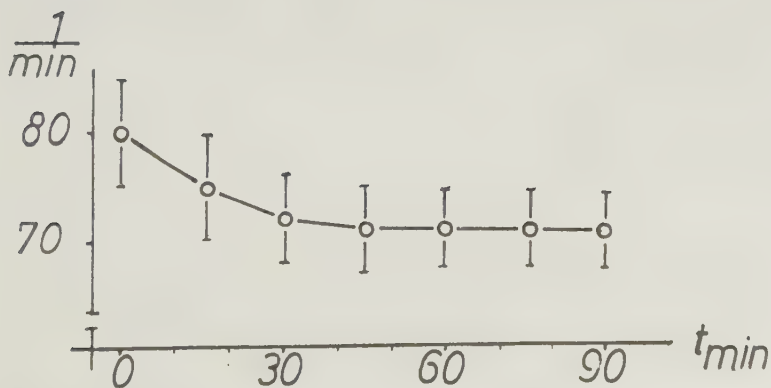


Abb. 6 : Verhalten der Mittelwerte der Pulsfrequenzen nach Gabe von 2 $\mu g/kg$ KG Clonidin

leicht erweckbar. Kinder, die während des Versuchsablaufes durch Vorlesen oder Spielen beschäftigt wurden, blieben wach, fühlten sich jedoch nach eigenen Angaben müde. Die Pulsfrequenz sank im Mittel um 16 Schläge pro Minute ab, der Verlauf der Pulsfrequenzkurve ist nahezu parallel der Blutdruckkurve (Abb. 5).

Auch auf gezielte Fragen gaben die Probanden keine weiteren subjektiven Beschwerden an, jedoch bemerkte der Verfasser bei den Selbstversuchen eine stärkere Mundtrockenheit.

Diskussion der Ergebnisse

Im Vergleich zu den bisher bekannten Stimulationsmethoden, die zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels beschrieben wurden, scheint die von uns beschriebene Methode der Clonidin-Belastung Vorteile zu bieten. Betrachtet man die Ergebnisse unserer Untersuchung, die noch an einem größeren Patientengut statistisch abgesichert werden müßte, so kann man folgendes feststellen:

1. Es ist zu erwarten, daß der Clonidintest auf Grund der von uns beobachteten Versagerquote von nur 2 von 14 Probanden eine ausreichend zuverlässige Methode zur Screeninguntersuchung von Minderwüchsigen darstellt.
2. Die Blutentnahmen können auf drei beschränkt werden, da mit den 30 und 45 Minuten-Werten, die neben dem 0-Wert entnommen werden, das Maximum der Wachstumshormonausschüttung sicher erfaßt wird. daraus folgt, daß die gesamte Untersuchung weniger als eine Stunde in Anspruch nimmt. Im Gegensatz zum Insulintoleranztest müssen die Patienten nicht laufend überwacht werden.
3. Die Nebenwirkungen werden von den Kindern nicht als unangenehm empfunden. Die von Clonidin erzeugte leichte Sedierung ist eher als günstig für die Untersuchung anzusehen.

Kommt es unter der Clonidin-Stimulation nicht zu einem ausreichenden Anstieg von Wachstumshormon im Serum, so muß ein Wachstumshormonmangel durch das Ergebnis einer weiteren Stimulationsmethode bewiesen oder ausgeschlossen werden, da die Clonidinstimulation ebenso wie die anderen Stimulationsmethoden mit einer gewissen Versagerquote belastet ist.

Sollten sich minderwüchsige Probanden durch Clonidin ebenso gut stimulieren lassen, wie die Probanden unseres Kollektivs, so wäre der Clonidin-Test eine weitere gefahrlose Methode, um einen Wachstumshormonmangel ambulant auszuschließen.

Name A. W. F. J. J. D. S. G. A. K. C. Z. S. S. S. K.

Clonidin

t=0'	3,45	0,45	4,4	1,3	1,5	1,3	3,5	4,9
30'	9,4	1,55	12,5	5,35	18,75	2,35	7,2	31,3
45'	11,8	3,55	6,85	12,95	20,9	2,9	4,85	27,0
60'	11,0	5,1	2,95	14,7	18,15	0,65	2,2	15,6
90'	4,4	1,6	1,45	7,2	4,3	1,65	3,8	14,9

Nacom

t=0'	0,25	0,1	1,1	2,95	1,25	1,0	-	1,0
20'	0,45	0,1	3,3	1,4	0,3	0,8	-	0,9
40'	0,4	0,1	8,5	1,3	0,3	6,6	-	0,9
60'	1,25	0,55	18,6	2,35	13,15	13,1	-	13,4
90'	13,9	13,1	12,5	6,0	23,8	7,7	-	20,5
120'	13,85	-	3,4	4,2	4,6	-	-	12,8

Arginin

t=0'	1,8	-	6,0	13,00	0,24	0,8	4,0	0,2
30'	6,2	-	10,4	6,4	11,7	9,65	2,75	13,3
60'	6,4	-	6,0	4,05	1,85	9,35	1,95	28,6
90'	6,4	-	2,2	2,4	0,9	1,3	0,95	18,6
120'	1,8	-	2,0	-	0,4	1,25	0,6	9,8

Tabelle I a: Wachstumshormonkonzentration im Serum vor und nach Stimulation mit Clonidin, Nacom^R und Arginin
Benennung der Werte: ng HGH / ml Serum

Name N. D. G. P. U. K. X. R. M. M. H. G. M. G. A. E.

Clonidin

t=0'	-	-	-	-	-	0,28	5,8	0,8
30'	-	-	-	-	-	14,12	8,8	13,5
45'	-	-	-	-	-	10,8	6,6	11,9
60'	-	-	-	-	-	6,8	4,6	7,1
90'	-	-	-	-	-	1,73	2,0	2,4

Nacom

t=0'	0,1	0,7	2,8	0,1	0,45	0,28	0,85	0,8
20'	0,1	0,4	2,7	0,1	1,14	10,28	1,7	1,4
40'	0,1	0,6	3,0	0,1	0,59	7,72	2,5	1,2
60'	0,1	7,1	3,3	0,23	3,35	2,92	3,8	4,2
90'	10,53	5,7	13,7	3,9	19,0	1,48	1,8	7,4
120'	3,96	6,5	36,6	0,17	2,45	-	-	-

Arginin

t=0'	0,1	0,4	1,9	1,53	0,52	5,32	0,8	5,6
30'	1,13	7,2	2,7	3,63	5,1	8,28	3,0	10,0
60'	3,0	8,8	6,1	14,53	1,8	2,12	1,4	7,8
90'	0,1	6,8	5,5	1,76	1,77	2,0	0,9	2,2
120'	0,1	6,7	2,2	0,66	1,72	3,32	1,6	0,6

Tabelle I b: Wachstumshormonkonzentration im Serum vor und nach Stimulation mit Clonidin, Nacom^R und Arginin
Benennung der Werte: ng HGH / ml Serum



<u>Clonidin:</u>	0 - Wert	$2,03 \pm 0,53$	$n = 14$
	30 min Wert	$10,13 \pm 2,10$	
	45 min Wert	$10,19 \pm 1,91$	
	60 min Wert	$7,85 \pm 1,63$	
	90 min Wert	$3,60 \pm 0,99$	

Mittelwert der höchsten HGH Konzentration: $11,98 \pm 2,05$

<u>Nacom:</u>	0 - Wert	$0,92 \pm 0,22$	$n = 15$
	20 min Wert	$1,67 \pm 0,66$	
	40 min Wert	$2,26 \pm 0,75$	
	60 min Wert	$5,83 \pm 1,51$	
	90 min Wert	$10,73 \pm 1,75$	
	120 min Wert	$8,85 \pm 3,38$	

Mittelwert der höchsten HGH Konzentration: $13,38 \pm 2,22$

<u>Arginin:</u>	0 - Wert	$2,81 \pm 0,9$	$n = 15$
	30 min Wert	$6,76 \pm 0,96$	
	60 min Wert	$6,91 \pm 1,81$	
	90 min Wert	$3,58 \pm 1,20$	
	120 min Wert	$2,34 \pm 0,73$	

Mittelwert der höchsten HGH Konzentration: $9,50 \pm 1,64$

Tabelle II: Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte der Wachstumshormonkonzentration in ng/ml Serum nach Gabe von 2 µg Clonidin / kg Körpergewicht, 1 Tabl. Nacom^R bzw. 5 ml/kg KG einer 10 %igen Argininlösung (siehe Abb. 1 und 2).

Clonidin in der Dosierung

Proband K. H. 1 µg/kg KG 2 µg/kg KG 3 µg/kg KG

0-Wert	1,5	0,4	0,2
15 min Wert	5,95	0,9	5,9
30 min Wert	14,05	6,7	18,75
45 min Wert	15,45	14,4	21,15
60 min Wert	17,05	16,3	18,55
90 min Wert	3,5	3,6	6,55

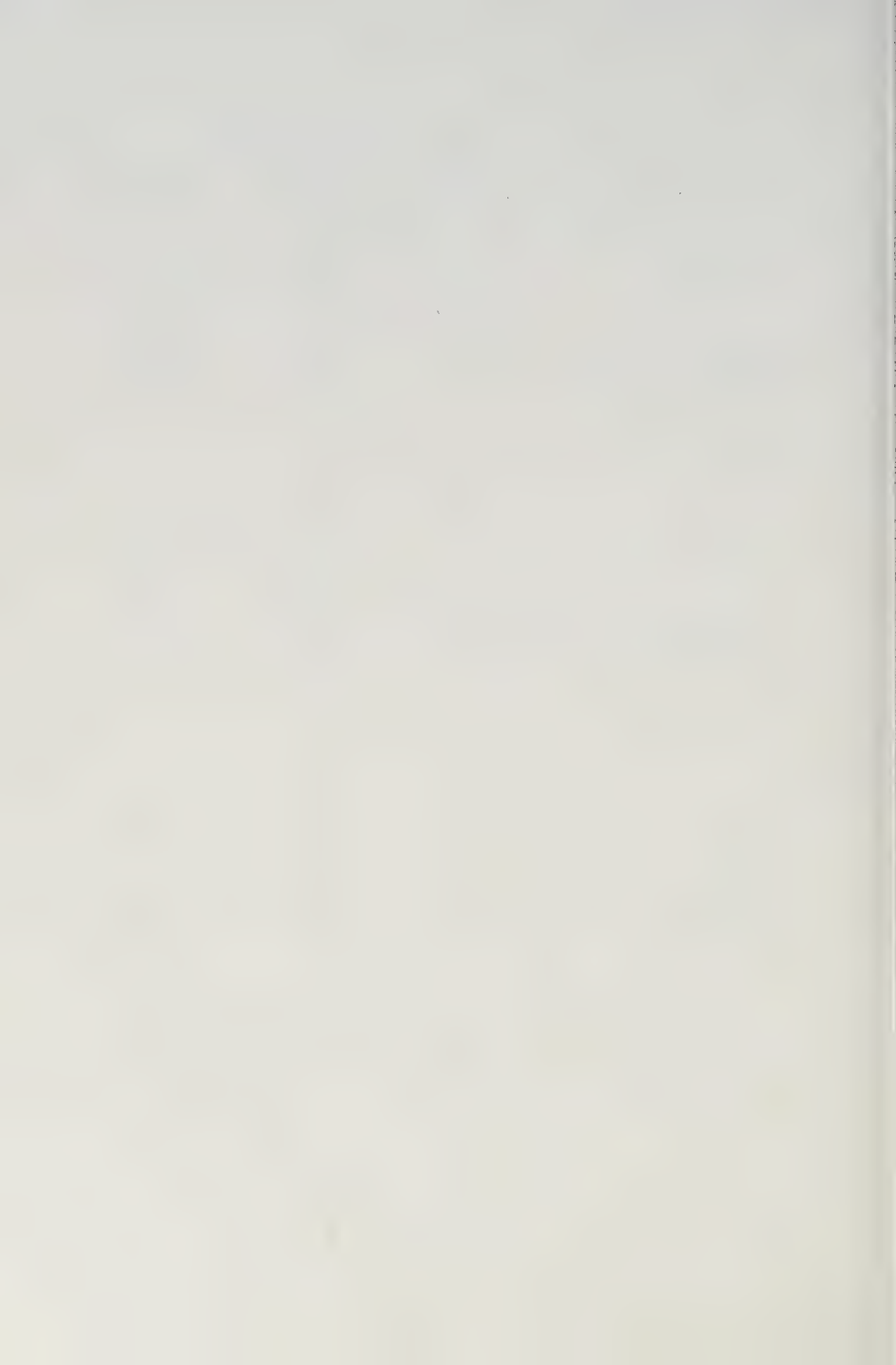
Proband H. R.

0-Wert	0,35	0,1	0,5
15 min Wert	0,9	1,1	1,35
30 min Wert	5,2	2,5	6,05
45 min Wert	6,4	1,75	7,25
60 min Wert	4,4	1,05	3,2
90 min Wert	1,25	0,3	1,4

Proband W. N.

0-Wert	0,2	0,2	0,15
15 min Wert	0,3	0,35	2,9
30 min Wert	0,4	4,0	13,9
45 min Wert	0,8	6,35	16,3
60 min Wert	1,8	3,75	11,6
90 min Wert	4,1	1,05	5,75

Tabelle III Werte der Dosis-Wirkungs-Untersuchung in ng HGH/ml Serum nach Belastung dreier Probanden mit je drei verschiedenen Dosen von Clonidin. (siehe Abb. 4)



	Lederle I	Lederle II	BM I	BM II
1	1,00 ± 0,0	4,90 ± 0,96	2,34 ± 0,04	11,24 ± 2,66
2	1,73 ± 0,23	6,13 ± 0,23	2,13 ± 0,23	12,93 ± 0,23
3	1,33 ± 0,23	6,93 ± 0,23	2,93 ± 0,23	11,73 ± 0,23
4	1,40 ± 0,0	5,47 ± 0,35	1,73 ± 0,06	9,93 ± 0,93
5	1,33 ± 0,06	4,17 ± 0,5	1,47 ± 0,06	11,20 ± 0,75
6	0,75 ± 0,07	5,30 ± 0,42	2,00 ± 0,0	10,30 ± 0,7
	1,35 ± 0,35	5,48 ± 0,96	2,1 ± 0,51	11,22 ± 1,06
Vk.	25,9 %	17,5 %	24,3 %	9,5 %

Alle Werte in ng / ml

Tab. IV.: Mittelwerte der aus den Kontrollseren bestimmten Wachstumshormonkonzentrationen an den einzelnen Bestimmungstagen, sowie Mittelwerte und Variationskoeffizienten aller Kontrollseren (Inter-Assay-Variationskoeffizienten)

Literaturnachweise

1. Abrams, R. L.; Parker, M. L.; Blanco, S.; Reichlin, S.; Daughaday, W.H.;
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion
Endocrinology 78 605 - 613 (1966)
2. Anden, N. E.; Corrodi, H.; Fuxe, K.; Hökfelt, T.; Rydin, C.; Svensson, T.;
Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine
Life Sci. 9 513 - 523 (1970)
3. Andler, W.; Bernasconi, S.; Giovanelli, G.; Biro, B.;
Insulin- und Propanolol-Glukagon-Stimulationstest.
Ein Vergleich beider Methoden
Mschr. Kinderheilk. 123 338 - 339 (1975)
4. Barnett, A. J.; Cantor, S.;
Observation on the hypotensive action of "Catapres" (ST 155) in man
Med. J. of Australia 87 - 91 January 1968
5. Best, J.; Catt, K. J.; Burger, H. G.;
Non specificity of arginine as a test for growth hormone secretion
Lancet II/1968 124 - 126
6. Blackard, W. G.; Heidingsfelder, S. A.;
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion
J. Clin. Invest. 47 1407 - 1414 (1968)
7. Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, J.; Guillemin, R.;
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone
Science 179 77 - 79 (1973)

8. Brown, G. M.; Chambers, J. W.; Feldman, J.;
Neurotransmitter control of growth hormone release
Program and abstracts. Society for Neuroscience
Third annual meeting No. 76, 2 404 (1973)
9. Boyd, A. E.; Lebovitz, H. E.; Pfeiffer, J. B.;
Stimulation of human growth hormone secretion by
L-Dopa
New Engl. J. Med. 283 1425 - 1429 (1970)
10. Ruddecke, E.;
Grundriss der Biochemie 325 - 328
Walter de Gruyter Verl. Berlin-New York 1973
11. Charters, A. C.; Odell, W. D.; Thompson, J. C.;
Anterior pituitary function during surgical stress
and convalescence. Radioimmunoassay measurement of
blood TSH, LH, FSH, and growth hormone
J. Clin. Endocrin. 29 63 - 71 (1969)
12. Collu, R.; Leboeuf, G.; Letarte, J.; Ducharme, J. R.;
Stimulation of growth hormone secretion by Levodopa-
Propanolol in children and adolescents
Pediatrics 56 262 - 266 (1975)
13. Frohman, L. A.; Horton, E. S.; Lebovitz, H. E.;
Growth hormone release action of a pseudomonas
endotoxin (Pirumen)
Metabolism 16 57 - 67 (1967)
14. Haeusler, G.
Activation of the central pathway of the baroreceptor
reflex, a possible mechanism of the hypotensive action
of clonidine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278 231 - 246
(1973)
15. Hales, C. N.; Randle, P. J.;
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate
Biochem. J. 88 137 - 146 (1963)

16. Josephsberg, Z.; Pertzlan, A.; Klonitzki-Peleg Sh.
et. al;
Comparative HGH-response to i. v. glukagon and i. v.
arginine stimulation test in children and adolescents
Europ. J. Pediat. 121 149 - 154 (1976)
17. Keenan, B. S.; Killmer, L. B.; Sode, J.;
Growth hormone response to exercise
Pediatrics 50 , 760 - 764 (1972)
18. Kuschinsky, G.; Lüllmann, H.;
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie 33
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974
19. Lal, S.; Toli, G.; Martin, J. B.; Brown, G. M.;
Guyda, H.;
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin,
luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and
thyroid stimulating hormone in the serum of normal men.
J. Clin. Endocrin. 41 827 - 832 (1975)
20. Landon, J.; Greenwood, F. C.; Stamp T. C. B.; Wynn, V.;
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth
hormone response to insulin, and the comparison of this
procedure with other tests of pituitary and adrenal
function
J. Clin. Invest. 45 437 - 449 (1966)
21. Li, C. H.; Dixon, J. S.;
Human pituitary growth hormone, XXXII
The primary structure of the hormone; revision
Arch. Biochem. Biophys. 146 233 - 236 (1971)
22. Li, C. H., Liu, W. K.; Dixon, J. S.;
Human pituitary growth hormone, XII
The aminoacid of the hormone
J. Amer. Chem. Soc. 88 2050 - 2051 (1966)
23. Lucke, C.; Höffken, B.; Morgner, K. D.;
L-Dopa induced growth hormone secretion, comparison
with insulin tolerance test, arginine infusion and
sleep induced GH-secretion
Acta Endocrin. 77 241 - 249 (1974)

24. Merimee, T. J.; Lillicrap, D. A.; Rabinowitz, D.;
Effect of arginine on serum levels of human growth
hormone
Lancet II/1965 668 - 670
25. Merimee, T. J.; Rabin, D.;
A survey of growth hormone secretion and action
Metabolism 22 1235 - 1251 (1973)
26. Michel, D.; Zimmermann, W.; Nassehi, A.; Seraphim, P.;
Erste Beobachtungen über einen antihypertensiven
Effekt von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-
hydrochlorid am Menschen
Deutsche Med. Wochschr. 91 1540 - 1547 (1966)
27. Nowakowski, H.;
Anatomie und Physiologie der Hypophyse
In: Lehrbuch der Inneren Medizin 625 - 627
Herausg.: R. Gross, P. Schölmerich
F. K. Schattauer Verlag Köln, Mainz 1976
28. Prader, A.; Zachmann, M.;
Hypophysärer Zwergwuchs
In: Klinik der inneren Sekretion 92
Herausg.: A. Labhart
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971
29. Quabbe, H. J.; Schilling, L.; Hulge, H.;
Pattern of growth hormone secretion during a
24-hours fast in normal adults
J. Clin. Endocrin. 26 1173 - 1177 (1966)
30. Rabinowitz, D.; Merimee, T. J.; Burgess, J. A.;
Riggs, L.;
Growth hormone and insulin release after arginine:
indifference to hyperglycemia and epinephrine
J. Clin. Endocr. 26 1170 - 1172 (1966)
31. Roth, J.; Glick, S. M.; Yalow, B. S.; Berson, S.A.;
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of
growth hormone
Science 140 987 - 988 (1963)

32. Schönberg, D. K.; v. Puttkamer, C.; Klemm, W.;
Gupta, D.; Bierich, J. R.;
Kurz- und Kombinationstests zur Prüfung hormoneller
Insuffizienz bei minderwüchsigen Kindern
Mschr. Kinderheilk. 123 331 - 334 (1975)
33. Schönberger, W.; Grimm, W.; Ziegler, R.; Brodt, B.;
Stimulation der Wachstumshormonsekretion durch Gabe
von Nacom^R (L-Dopa und L-Carbidopa) bei ambulanten
Patienten mit Minderwuchs
Mschr. Kinderheilk. 125 485 - 487 (1977)
34. Schönberger, W.; Ziegler, W.; Brodt, B.; Grimm, W.;
Untersuchung über die Sekretion des Wachstumshormon
nach Gabe von Nacom^R (L-Dopa und L-Carbidopa)
Europ. J. Pediat. 122 195 - 200 (1976)
35. Schofield, J. G.;
Role of cyclic 3', 5'-AMP in the release of growth
hormone in vitro
Nature (London) 215 1382 - 1383 (1967)
36. Stahnke, N.; Wiebel, J.; Willig, R. P.; Blunck, W.;
Screeningtests zum Ausschluß eines Wachstumshormon-
mangels
Mschr. Kinderheilk. 123 335 - 337 (1975)
37. Struyker-Boudier, H.; Broekkamp, C.;
Effect of clonidine on adrenergic mechanism in the
central nervous system
In: Aspetti Moderni Del Trattamento Dell' Ipertensione
Arteriosa, Tavola Rotonda Organizzate Dall' Istituto
Di Ricerche Cardiovascolari, Università Di Milano, 24 - 25
Novembre 1973, Firenze, Boehringer Ingelheim, pp. 27 - 43
38. Takahashi, Y.; Kipnis, D. M.; Daughaday, W. H.;
Growth hormone secretion during sleep
J. Clin. Invest. 47 2079 - 2090 (1968)

39. Weldon, V. V.; Gupta, S. K.; Haymond, M. W.; Pagliara, A. S.;
Jacobs, L. S.; Daughaday, W. H.;
The use of L-Dopa in the diagnosis hyposomatotropism in
children
J. Clin. Endocrin. 36 . 42 - 46 (1973)
40. Werder, K. v.;
Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Menschen.
95, 103 - 104
Urban und Schwarzenberg Verl. München-Berlin-Wien 1975
41. Werder, K. v.; Stevens, W. C.; Cromwell, T. H.;
Eger, E. I.; Forsham, P. H.;
Adrenal function during long-term anaesthesia in man
Proc. Soc. Exper. Biol. Med 135 854 - 858 (1970)
42. Yalow, R. S.; Berson, S. A.;
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39 1157 - 1175 (1960)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 15. Juni 1953 in Hof/Bayern als zweiter Sohn des
Verwaltungsamtmannes Willi Hahnfeldt und seiner Ehefrau Hedwig,
geb. Pöpel, geboren.

1959 - 1963	Besuch der Sofieneschule (Volkschule) zu Hof
1963 - 1972	Besuch des Schiller-Gymnasiums zu Hof, Abschluß mit Abitur am Mathem.-Naturwiss. Gymnasium
ab September 1972	ein Semester Psychologiestudium an der Universität Erlangen-Nürnberg
April 1973	Aufnahme des Medizinstudiums an der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz
März 1975	Ärztliche Vorprüfung in Mainz
März 1976	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07. Januar 1977	Eheschließung mit meiner Frau Hellgard, geb. Dölle
27. Mai 1977	Geburt unseres Sohnes Tobias
März 1978	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1978	
bis März 1979	Absolvierung des Praktischen Jahres an den Städtischen Kliniken Wiesbaden
24. Januar 1979	Geburt unserer Tochter Julia
Mai 1979	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt
seit Juni 1979	Assistenzarzt an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim

Zusammenfassung

Bei 16 Kindern wurde die Wachstumshormonsekretion nach Gabe von Clonidin, Arginin und Nacom^R verglichen. Die Wachstumshormonkonzentration im Serum wurde mit einem Radio-Immuno-Assay bestimmt.

Dabei hatten nach Clonidin-Stimulation 12 von 14, nach Nacom^R-Stimulation 13 von 15 und nach Arginin-Stimulation 12 von 15 Probanden einen ausreichenden Wachstumshormonanstieg über 5 ng/ml. Dabei lagen die Mittelwerte der maximalen Wachstumshormonkonzentrationen nach Nacom^R mit $13,83 \pm 2,22$ ng am höchsten. Nach Clonidin betrug der Mittelwert $11,98 \pm 2,05$ ng/ml, nach Arginininfusion nur $9,5 \pm 1,64$ ng/ml.

Der maximale Wachstumshormonspiegel im Serum wurde bei Clonidin am frühesten (durchschnittlich nach 30 Minuten), bei Nacom^R am spätesten (nach durchschnittlich 90 Minuten) gemessen.

Als Nebenwirkungen wurden bei der Clonidinapplikation ein geringer Blutdruckabfall und nach Nacom^R gelegentlich Erbrechen beobachtet, während bei der Argininingabe keine Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration nach Clonidin-Stimulation ein brauchbares Testverfahren zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels darstellt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater,
Herrn Prof. Dr. W. Schönberger
für die Überlassung des Themas
und den Mitarbeitern der Universitätsklinik Mainz
sowie meinen kleinen Patienten
für die Unterstützung bei der Untersuchung.

